Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

VERGLEICHBARKEIT DES Fe-Mg-SILIKATS ALS ANTACIDUM MIT Al-Mg-SILIKAT

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Thomas Nebinger
aus Neuburg an der Donau

Würzburg, den 15. September 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. K. Kochsiek

VERGLEICHBARKEIT DES Fe-Mg-SILIKATS ALS ANTACIDUM MIT Al-Mg-SILIKAT

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Thomas Nebinger
aus Neuburg an der Donau

Würzburg, den 15. September 1980

Referent:	Professor Dr.med. L. Maiwald
Korreferent:	Professor Dr.med. K. Kochsiek
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	ALLGEMEINER TEIL	2
	A. Die gastrale Proteolyse und ihre physiologische Bedeutung	2
	B. Die allgemeine Wirkung von Antacida im Magen	6
	C. Stand der heutigen Kenntnis über die Verbindung zwischen Vagus, Säureproduktion, Spaltproduktbildung und gastralem Gastrinmechanismus	11
III.	FRAGESTELLUNG	15
IV.	UNTERSUCHUNGSVERFAHREN	16
	A. Patientengut	16
	B. Material	16
	C. Methoden	17
V.	ERGEBNISSE	18
	A. Ergebnisse der Gruppenuntersuchung	18
	B. Ergebnisse der Einzeluntersuchung	19
	C. Vergleich der Gruppendurchschnittswerte mit den Gruppendurchschnittswerten früherer Arbeiten	20
	D. Zusammenfassung der Ergebnisse	23
VI.	DISKUSSION	28
	A. Diskussion des Untersuchungsverfahrens	28
	B. Diskussion der Ergebnisse	28
	C. Bedeutung für die praktische Anwendung des Ergebnisses	29
VII.	ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG	31
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S		I -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0067

I. EINLEITUNG

Frühere Arbeiten haben gezeigt, daß Al-Mg-Silikat in Kombination mit der Aminosäure Tyrosin eine potente sekretionshemmende Wirkung auf die Säureproduktion des Magens ausübt. Nachteil der Al-Mg-Anwendung ist, daß Aluminiumionen auf die für die Autoregulation des Magens wichtigen Magenproteasen hemmend wirken und damit die Spaltproduktbildung im Magen negativ beeinflussen. Somit steht eine geringere Menge an funktionssteuernden Spaltprodukten zur Verfügung.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob oder in welchem Umfang die Al-Mg-Silikat-Komponente durch Fe-Mg-Silikat ersetzt werden kann, d.h., ob vergleichbare Gewichtsmengen von Fe-Mg-Silikat zusammen mit Tyrosin in den Magen eingebracht zu einer dem Al-Mg-Silikat vergleichbaren säureproduktionshemmenden Wirkung führen.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Die gastrale Proteolyse und ihre physiologische Bedeutung

Pepsin und Trypsin sind nach allgemeiner Ansicht die wichtigsten Proteasen des Magen-Darm-Traktes und damit die am gründlichsten untersuchten. Die Rolle der Trypsine ist weitgehend geklärt und ihre Bedeutung für die Eiweißspaltung überall anerkannt.

Nicht eindeutig akzeptiert ist hingegen die Wichtigkeit der Pepsine. Ursache für deren angefochtene Stellung ist die Beobachtung, daß die für die proteolytische Aktivität des Pepsins erforderlichen pH-Bereiche während der entscheidenden Phase postprandial im Magen nicht erreicht werden. Man weiß, daß eine peptische Aktivität oberhalb eines pH von 3 praktisch nicht ins Gewicht fällt, denn seit den Untersuchungen von Buchs (5) sowie von Seiffers (43) steht fest, daß die Pepsine ein erstes pH-Optimum zwischen 1 und 2 sowie ein weiteres bei etwa 3 aufweisen. Das erste Optimum fällt durch die beträchtliche Pufferkapazität der Ingesta sowieso in den Bereich der Utopie, wobei durch Freilegung von NH_2-Gruppen die Pufferwirkung noch ansteigt. Das zweite Optimum kann durch die dann schon erfolgte weitgehende Magenentleerung und somit verringerte Pufferkapazität frühestens 45 Minuten nach Nahrungsaufnahme erreicht werden (4, 17). Wichtig ist hier die Beobachtung, daß der pH-Wert des Mageninhalts während der Nahrungszufuhr von etwa 2 auf 6 ansteigt. Dies bedeutet, daß gerade noch der letzte Rest vom Nahrungseiweiß einer Mahlzeit durch Pepsine aufgespalten werden kann. Taylor (46) maß im Selbstversuch nach Verzehr von Eiern und Speck sogar noch nach der totalen Magenentleerung nur ein pH von 3,05. Beazell (2) konnte zeigen, daß nach einer Stunde durchschnittlich nur

2,45 %, nach zwei Stunden erst 9,5 % des zugeführten Proteins gespalten worden waren - ein hinsichtlich der Suche nach peptischer Aktivität enttäuschendes Ergebnis.

Von Betracht ist in diesem Zusammenhang die Geschwindigkeit der Magenentleerung. Hunt (24) zeigte, daß von wäßrigen Lösungen ein stets gleichbleibender Prozentsatz des im Magen verbleibenden Restes ins Duodenum übertritt, nämlich 1 bis 3 % in der Minute. Das heißt, daß die im Magen zurückbleibende Menge anfänglich sehr rasch, später hingegen immer langsamer abnimmt, also einem exponentiellen Verlauf folgt. Griffith und Mitarbeiter (17) bewiesen die Gültigkeit dieses Gesetzes auch für feste Speisen. Die Folgerung hieraus besagt, daß die überwiegende Menge einer Magenfüllung ins Duodenum übertritt, ohne schon aus zeitlichen Gründen eine Veränderung durch Pepsine zu erfahren. Hinzu kommt, daß Pepsine, wenn sie in vitro unter optimalen Bedingungen Peptidbindungen spalten können, dies durchaus nicht wahllos, sondern gezielt unter Aufspaltung einiger weniger, ihnen zusagender Peptidbindungen tun (3). Da die den Pepsinen zugänglichen Eiweiße aber höchstens 30 % solcher pepsinadäquater Bindungen enthalten, können selbst unter angepaßten Bedingungen auch nicht mehr als 10 - 30 % des im Magen befindlichen Proteins durch die Pepsine hydrolisiert werden, 70 - 90 % entziehen sich infolge ihrer natürlichen Pepsinresistenz dem Verdauungsprozeß.

Die oben aufgeführten Untersuchungen zeigen auch, daß die in unserem Zivilisationsbereich übliche Aufbereitung der Speisen (Denaturierung) durch Kochen die geschilderten Verhältnisse nicht wesentlich ändern kann.

Die klassische Hypothese einer massiven Eiweißverdauung im Magen durch die Pepsine, denen die Salzsäure das optimale pH liefern soll, wird dadurch wenigstens fragwürdig.

Unberührt durch diese Überlegungen bleibt jedoch die Möglichkeit des Entstehens quantitativ unbedeutender, quali-

tativ hingegen die sekretorischen und motilitätssteuernden Eigenschaften des Magens in entscheidender Weise beeinflussender Spaltprodukte.

In diesem Zusammenhang muß die Tatsache Erwähnung finden, daß zahlreiche pentagastrinresistente Anacide kaum über Verdauungsbeschwerden klagen und sich im Stickstoffgleichgewicht befinden. Dies relativiert die Bedeutung der Magensekrete auch in Hinblick auf die Spaltproduktbildung.

Wozu also sollen die Pepsine gut sein? Immerhin haben sie die evolutionäre Selektion überlebt und werden nebenbei bei den verschiedensten Tierarten angetroffen. Worin auch immer ihre Aufgabe besteht, sie müssen für das Funktionieren der Organismen von Bedeutung sein (48).

Voraussetzung aller oben genannten Untersuchungen war, daß die Magensekretion einerseits und die in den westlichen Zivilisationen übliche Art der Ernährung andererseits aufeinander abgestimmte Größen sein müßten, wobei vergessen wird, daß die vegetativen Funktionen des Körpers sich in langen Zeiträumen entwickelten, deren Bedingungen nur noch wenig Ähnlichkeit mit unseren Lebensumständen haben. Gedanklich weiterführen kann hier eine kritische Wertung unserer modernen Ernährung im Vergleich zu einer Urbevölkerung der Insel Mindanao, die erstmals von McLeish und Launois 1972 studiert und beschrieben wurde (34). Diese Menschen leben sehr anspruchslos, ihre Ernährung bestreiten sie durch Sammeln von Wurzeln, Beeren, Nüssen und anderen Wildfrüchten. Jagd und Ackerbau kennen sie nicht, als tierische Eiweißquelle dienen Insekten und kleine Amphibien, die sowohl roh als auch in grünen Blättern in Feuer gebraten verzehrt werden. Diese Nahrung wird, entsprechend der unregelmäßigen Verfügbarkeit, über den ganzen Tag verteilt gegessen und ergibt etwa 2512 - 3349 kJ/Tag (600 - 800 kcal/d). Diese Ernährungsweise ähnelt wahrscheinlich der unserer primitiven Vorfahren, noch bevor der Mensch zum Jäger und später zum Bauern wurde.

Es liegt deshalb nahe, daß der menschliche Magen ursprünglich an eine solche Ernährungsweise angepaßt war.
Kutter und Kronbach-Meyer (28) untersuchten die Magensäureverhältnisse bei einer derartigen Ernährung. Freiwilligen, gesunden Probanden wurde eine modifizierte "Urwaldnahrung" verabreicht, wobei das Prinzip in jeweils im Vergleich zu heutigen Gepflogenheiten winzigen, aber häufigen Essensportionen besteht. Während des ganzen Versuchs wurde der pH-Wert im Magen fortlaufend mit der Heidelberger Kapsel gemessen und registriert. Die Aufzeichnung zeigte, daß der Magen des Probanden im Nüchternzustand nur Spuren von HCl enthielt (pH 3). Gleich zu Beginn der Nahrungsaufnahme setzte eine kräftige Säuresekretion ein, der pH fällt auf 1. Die in kleinen Portionen zugeführte Nahrung weist also keine Pufferwirkung auf. Während der Versuchsdauer lag der pH-Wert stets unter 2, also im Bereich des Wirkungsoptimums des Pepsins. Die Persistenz der gemessenen Säurekonzentration erinnert daran, daß Pepsin nur einen geringen Teil der Peptidbindungen zu spalten imstande ist. Man kann annehmen, daß die jeweils kleinen Portionen ohne wesentliche Hydrolyse relativ schnell ins Duodenum übertreten, die Proteolyse also auch unter diesen speziellen Bedingungen nicht der entscheidende Mechanismus des Magensaftes ist.

Gerade bei der Betrachtung dieser ursprünglichen Ernährungsform erinnert man sich an die desinfizierende Wirkung des Magensekretes, das bei unserer Ernährung kaum noch eine Rolle spielen kann. Gegen die perorale Infektion schützen wir uns durch eine starke Betonung der Lebensmittelhygiene, bei deren Insuffizienz es zu den bekannten Urlaubsdiarrhöen kommt.

B. Die allgemeine Wirkung von Antacida im Magen

Antacida sind als Therapeutika schon lange bekannt, vermutlich schon seit Paracelsus. Ihre Nebenwirkungen sind kalkulierbar und im Vergleich zu anderen Medikamenten relativ gering. Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen scheinen sie der Konkurrenz durch die H_2-Rezeptor Antagonisten durchaus standgehalten zu haben (11, 25). Nicht der letzte Gesichtspunkt bei diesen Überlegungen ist gerade heute ihre Wirtschaftlichkeit im Vergleich zu anderen Behandlungsprinzipien.

Ein Ulcus duodeni bzw. ventrikuli kann nur bei Anwesenheit von Säure entstehen. Bei Achlorhydrie bildet sich, von wenigen Ausnahmen abgesehen, kein Ulcus (13). Bei richtiger Anwendung von Antacida wird die auf die Schleimhaut einwirkende Säuremenge vermindert, durch Heraufsetzung des pH die proteolytische Aktivität des Pepsins eingeschränkt bzw. aufgehoben. Die therapeutische Wirksamkeit der Verabfolgung von Antacida beim Ulcus ventrikuli konnte in einer Doppelblindstudie im Vergleich zu einem Placebo nachgewiesen werden (20), allerdings muß das Antacidum zum richtigen Zeitpunkt eingenommen und vor allem auch ausreichend dosiert werden, was in der täglichen Praxis nicht immer der Fall ist.

Myhill und Piper (36) haben errechnet, daß zur ausreichenden Neutralisation des Mageninhalts bei 90 % der Patienten mit peptischem Geschwür eine Neutralisationskapazität des Antacidums von 50 mval erforderlich ist. In Einzelfällen macht die gastrische Hypersekretion eine Erhöhung der Dosis auf 150 mval notwendig, um die Wasserstoffionenkonzentration auf die Hälfte herabzusetzen (16).

Nach Untersuchungen von Holtermüller et al. (21) schneiden hierbei die calciumhaltigen Antacida am besten ab, d.h. die vom Hersteller empfohlene Dosis kommt bei calciumcarbo-

nathaltigen Antacida der erforderlichen Dosis zur Neutralisation von 50 mval HCl/h am nächsten, während beispielsweise die 16- bis 32fache empfohlene Dosis eines aluminiumphosphathaltigen Antacidum verabreicht werden müßte, um eine nach Myhill und Piper (36) ausreichende Neutralisation zu erreichen.

Berücksichtigung verdient in diesem Zusammenhang die unterschiedlich schnelle Magenentleerung und damit variierende Einwirkdauer der Antacida, was Konsequenzen in der Dosierung und Einnahmevorschrift mit sich bringt (21). Auf nüchternen Magen eingenommene Antacida wirken etwa 30 Minuten lang (22). Die Aufnahme einer Mahlzeit puffert den Mageninhalt für ca. 60 - 90 Minuten (15), die Gabe eines Antacidum 60 Minuten nach einer Mahlzeit vermag den Mageninhalt für etwa zwei Stunden zu neutralisieren (15). Daraus ergibt sich die optimale Einnahmezeit für ein Antacidum mit einer und drei Stunden nach der jeweiligen Mahlzeit. Andere Autoren empfehlen die stündliche Verabreichung (35).

Das Ziel jeglicher Antacidum-Gabe liegt nach heutiger Meinung in der Anhebung des pH, das heißt in der Neutralisation des Mageninhalts. Antacida sind anorganische Salze, die mit HCl entweder ein lösliches Produkt (Calciumcarbonat, Magnesiumoxid, Magnesiumcarbonat, Natriumbicarbonat) oder eine kolloidale Lösung ergeben (Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat, Magnesiumsilikat). Sie werden vorwiegend als Kombinationspräparate, selten als Einzelsubstanzen gehandelt, wobei versucht wird, durch eine sinnvolle Zusammenstellung Nachteile der Einzelbestandteile, wie z.B. Obstipation, zu vermeiden.

Einzelsubstanzen:

Aluminiumhydroxid:

HCl reagiert mit Aluminiumhydroxid zu Aluminiumchlorid, welches im Darm zu unlöslichem Aluminiumphosphat umgesetzt wird. Diese Reaktion kann nebenbei zur Senkung eines erhöhten Serumphosphatspiegels ausgenutzt werden, andererseits jedoch auch zu Hypophosphatämie mit Appetitlosigkeit und Muskelschwäche führen. Eine bekannte Nebenwirkung ist die Obstipation, die durch Kombination mit dem laxierend wirkenden Magnesiumhydroxid vermieden werden kann.

Aluminiumhydroxid zählt zu den weniger potent neutralisierenden Substanzen. Es hat selbst ein pH von 6, ein pH von 4 wird im Magen kaum je überschritten. Die Wirkung der Substanz hält lange an (47, 49), was auf eine Verzögerung der Magenentleerung zurückgeführt werden kann, die möglicherweise durch eine direkt relaxierende Eigenschaft des in geringer Menge resorbierten Aluminiumions auf die gastrale Muskulatur bedingt ist (18).

Calciumcarbonat:

Calciumcarbonat reagiert mit Salzsäure schnell zu Calciumchlorid, im Darm weiter zu schwer löslichen Calciumverbindungen. Trotzdem wird ein Teil des Calciums resorbiert, so daß Hypercalciämien beobachtet wurden. Von der Verwendung von Calciumcarbonat raten manche Autoren ab (42), da neben dieser systemischen Wirkung und seiner obstipationsfördernden Eigenschaft eine reaktive Magenhypersekretion (acid rebound) bekannt ist, und zwar einmal durch eine lokale Stimulierung der Belegzellen und weiter durch eine Erhöhung des Serumgastrinspiegels, wobei die Hypersekretion durch Magnesium i.v. antagonisierbar ist, ohne den durch Calcium induzierten Gastrinanstieg zu beeinflussen (23, 29, 8). Da eine durch Infusion von Calcium hervorgerufene verstärkte Magensekretion durch intravenöse Gabe von Magnesium zu hem-

men ist (37), wurde versucht, durch gleichzeitige orale Verabreichung von Calcium- und Magnesiumverbindungen die calciumbedingte Sekretionssteigerung zu vermeiden. Holtermüller et al. (22) zeigten an Patienten mit Ulcus duodeni, daß die gleichzeitige Einnahme von Calcium und Magnesium die Änderung des Sekretionszustandes nicht zu verbessern vermag. Paul et al. (38) hatten bei einer Gruppe von 28 Probanden mit Normo- oder Hyperchlorhydrie einen solchen Effekt nachweisen können.
Andere, differenzierte Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß der stimulierende Effekt des Calcium dosisabhängig ist und bei Einzeldosen unter zwei Gramm praktisch nicht auftritt. Caldwell et al. (6, 7) konnten auch nach sechswöchiger Applikation eines calciumhaltigen Präparates keine Steigerung der Säuresekretion feststellen. Bestätigt wurde diese Untersuchung von Weingart et al. (51). Es wurden ein calciumhaltiges und ein calciumfreies Antacidum miteinander verglichen. Das Ca-haltige war in bezug auf die Verschiebung des pH und die Neutralisationszeit einem vergleichbaren Ca-freien Antacidum signifikant überlegen.
Die durch Probemahlzeit stimulierte Säuresekretion blieb nach Gabe des 600 mg $CaCO_3$-haltigen Antacidum konstant, ein sog. acid rebound konnte nicht nachgewiesen werden.
Nach Piper (40) sind neben Calciumcarbonat nur noch Natriumbicarbonat und Magnesiumhydroxid als potente Säureneutralisatoren anzusehen, so daß bei der Bedenklichkeit der zweiten Substanz auf $CaCO_3$ nicht verzichtet werden sollte.

Magnesiumhydroxid:

Magnesiumhydroxid ist sicherlich das wirksamste Antacidum. Es reagiert mit HCl unter Bildung von Magnesiumchlorid, allerdings relativ langsam, so daß für eine vollständige Umsetzung eine Verweildauer von 30 - 40 Minuten im Magen des nüchternen Patienten erforderlich ist. Das in den Dünndarm gelangende Magnesiumchlorid wird zu 15 - 20 % resor-

biert, das aufgenommene Magnesium renal eliminiert. Bei Niereninsuffizienz kann es zu bedrohlichen Hypermagnesiämien kommen. Die Anwesenheit der Magnesiumverbindungen im Dünndarm führt zu Freisetzung von Cholezystokinin und Pankreozymin, was eine Vermehrung der Darmmotilität mit Diarrhö verursachen kann (23). Andere Autoren führen die laxierende Wirkung auf osmotische Phänomene zurück (41). Wie Calciumcarbonat führt auch Magnesiumhydroxid in stärkerer Dosierung zu einer reaktiven Hypersekretion und Gastrinfreisetzung, jedoch in geringerem Umfang (22).

Magnesiumtrisilikat:

Magnesiumtrisilikat ergibt mit HCl Siliciumdioxid, das zum Teil resorbiert wird. Die Neutralisationskapazität ist gering, der Wirkungseintritt langsam. Erwähnung verdient die laxierende Eigenschaft.

Natriumbicarbonat:

Natriumbicarbonat ist ein altbekanntes Antacidum, das mit HCl zu NaCl und CO_2 innerhalb kürzester Zeit umgewandelt wird. Mit der Nebenwirkung einer metabolischen Alkalose, der Ödembildung und Blutdrucksteigerung muß gerechnet werden, vor allem bei reichlicher Zufuhr, so daß wegen dieser systemischen Effekte von der Substanz Abstand genommen werden sollte.

Ziel einer Behandlung mit Antacida ist die Linderung von Ulcusschmerzen, Beschleunigung der Heilung und Rezidivprophylaxe. Schmerzlinderung wird bei gastrischen besser als bei duodenalen Ulcerationen erreicht (20). In der schon oben angeführten Studie (20) wurde der Nachweis erbracht, daß eine konsequente Therapie mit säurebindenden Stoffen zu einer beschleunigten Abheilung von Ulcera ventrikuli führt, erst später konnte die Wirksamkeit auch bezüglich der Ulcera duodeni belegt werden (39). Der Wert einer Rezidivprophylaxe ist bis heute nicht gesichert.

Wie alle pharmakologisch wirksamen Medikamente haben auch Antacida Nebenwirkungen, wie z.B. Obstipation (Aluminiumhydroxid, Calciumcarbonat) oder Diarrhö (Magnesiumhydroxid, Magnesiumtrisilikat). Zu nennen sind außerdem die mannigfach möglichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, so daß bei der Unübersichtlichkeit der Verhältnisse das Vermeiden der gleichzeitigen Einnahme das Vorgehen der Wahl ist.

C. Stand der heutigen Kenntnis über die Verbindung zwischen Vagus, Säureproduktion, Spaltproduktbildung und gastralem Gastrinmechanismus

Die rasante Entwicklung in der Erforschung der gastrointestinalen Hormone hat das Wissen um die Physiologie des Magens beträchtlich erweitert, gleichzeitig aber auch zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Im folgenden soll versucht werden, die aktuellen Erkenntnisse zusammenzufassen.

Seit den Untersuchungen von Pawlow wird die hormonelle Kontrolle der Magensäuresekretion traditionellerweise in eine cephalische, gastrische und intestinale Phase eingeteilt. Der Begriff "cephalische Phase" bezieht sich auf die Stimulation der Magensekretion auf vagale Reize hin, die durch das ZNS ausgelöst sind. Der Vagus gehört zu den Gehirnnerven, seine Transmittersubstanz ist Azetylcholin. Folglich können seine Effekte, vor allem auf die Säureproduktion, durch Atropin (25 - 30 µg/kg) gehemmt werden, gleiches gilt übrigens auch für die durch Pentagastrin ausgelöste Säuresekretion (26, 44). Die Folgen einer Vagusreizung, sei es direkt durch eine Elektrode, durch insulininduzierte Hypoglycämie oder die Injektion von 2-DG oder 3-MG (52) bestehen in einer Steigerung der Säureproduktion, die der durch Histamin induzierten vergleichbar ist.

In der Regel wird eine vagale Aktivierung des Magens mit einer cholinergischen Beeinflussung gleichgesetzt. Der abdominelle Vagus enthält jedoch auch eine große Anzahl sympathischer Fasern (30), weshalb deren Effekte mitberücksichtigt werden müssen. Die Transmittersubstanz der sympathischen Fasern ist Noradrenalin, dessen Freisetzung durch direkte Beeinflussung der sympathischen alpha-Rezeptoren (1, 12) zu einer Vasokonstriktion in der Magenmucosa mit Hemmung der Magensaftsekretion führt. Als wesentlich für diesen Regulationsmechanismus werden neben den Mucosaarteriolen die AV-Shunts der Submucosa, die muskulären Sphinkteren der Verbindungsarterien im Bereich der Muscularis mucosae und die adventitialen Begleitmuskelfasern der Magengefäße vermutet (10, 50).

Noradrenalin als adrenerge Transmittersubstanz entsteht aus Tyrosin über Dopa und Dopamin. Die quantitativ möglicherweise unbedeutende, für Regulationsmechanismen mit Hilfe der Spaltprodukte jedoch wohl ins Gewicht fallende gastrale Proteolyse liefert unter anderem Tyrosin. Die Resorption von Tyrosin und Umsetzung zu Metaboliten, unter anderem zu Noradrenalin, konnte bewiesen werden (31, 32). Das generelle Vermögen der Magenschleimhaut, neben der bekannten Sekretion auch zu resorbieren, ist schon seit Jahrzehnten bekannt (19).

Zur Stützung der These von der Bedeutung der Spaltprodukte in der Steuerung der Magensekretion kann der gastrale Gastrinmechanismus herangezogen werden. Dehnung des Antrums oder Kontakt mit Eiweißen bzw. deren Spaltprodukten führt zur Freisetzung von Gastrin aus den G-Zellen der Pars pylorica oder des Duodenums. Über den großen Kreislauf gelangt Gastrin an die Magenschleimhaut, wo es direkt oder über das Histamin der dort befindlichen Mastzellen zur Säureproduktion anregt. Dieser Mechanismus ist durch eine Durchtrennung der Vagusfasern nicht supprimierbar, wohl aber durch Exstirpation des Pars pylorica.

Konturek et al. perfundierten die Pars pylorica von Hunden mit verschiedenen Aminosäuren. Es wurde jeweils die dabei entstehende Magensäure und der Serumgastrinspiegel bestimmt. Es war zwar schon länger bekannt, daß Aminosäuren zu einer Zunahme der Magensaftproduktion führen, jedoch noch nicht, ob dies auf direkte Vorgänge oder auf den Umweg über Gastrin zurückzuführen ist. Alle Aminosäuren bewirkten im Vergleich zu Kochsalz eine signifikante Steigerung der Säureproduktion, taten dies jedoch nicht über eine gleichsinnige Veränderung des Serumgastrinspiegels. Das heißt, daß Aminosäuren, die zu einer maximalen Säureproduktion führten, wie z.B. Phenylalanin, nur eine mäßige Gastrinfreisetzung erzielten und umgekehrt, wie z.B. Serin, das eine kräftige Gastrinfreisetzung bei nur geringer Säurestimulierung bewirkte. Konturek et al. (27) versuchten diese Diskrepanz durch die je nach zugeführter Aminosäure unterschiedlichen Gastrine zu deuten.

Struntz et al. (45) verglichen ebenfalls den säureproduzierenden und gastrinfreisetzenden Effekt von 22 Aminosäuren, die diesmal durch eine Magenfistel in den intakten Magen instilliert wurden. Es zeigte sich, daß 15 der überprüften Aminosäuren zu einer verstärkten Säureproduktion führten, nur fünf allerdings zu einer signifikanten Erhöhung des Serumgastrinspiegels. Zu diesen fünf gastrinfreisetzenden Aminosäuren gehörte das Tyrosin, das trotz signifikanter Vermehrung des Serumgastrins nur eine schwache Säurestimulation ergab.

Berücksichtigt man, daß Gastrin zu den starken säurestimulierenden Enterohormonen gehört und seine Vermehrung im Serum in den geschilderten Fällen nur eine geringe Antwort der Magenschleimhaut bewirkt, müssen lokale, bei den verschiedenen Aminosäuren jeweils unterschiedliche säurehemmende Mechanismen gefordert werden. Im Falle des Tyrosins kann dazu der oben beschriebene Vorgang eingesetzt werden, der den gastrinbedingten Reiz überwiegen mag. Zu der Gruppe,

bei der die Serumgastrinerhöhung kaum mit vermehrter Säurebildung beantwortet wurde, gehören neben Tyrosin Phenylalanin und Tryptophan. Diese drei Aminosäuren bilden die Untergruppe der aromatischen Aminosäuren, die deutliche Strukturähnlichkeiten aufweisen und möglicherweise gemeinsam als Spaltprodukte von der Magenschleimhaut in Noradrenalin umgesetzt werden.

III. FRAGESTELLUNG

A. Zu welchen Änderungen von Volumen und Säureproduktion unter maximaler Pentagastrinstimulation führt die Eingabe eines Gemisches von Fe-Mg-Silikat und Tyrosin?

B. Wie groß ist durchschnittlich der Unterschied in den Einzelfraktionen und in der Stundenleistung, wenn Fe-Mg-Silikat und Al-Mg-Silikat im Ergebnis als Gruppenuntersuchung verglichen werden?

C. Sind bei Anwendung vergleichbarer Gewichtsmengen die Ergebnisse mit denen früherer Arbeiten mit Al-Mg-Silikat vergleichbar?

IV. UNTERSUCHUNGSVERFAHREN

A. Patientengut

Es wurden insgesamt 67 Patienten untersucht, die sich in drei Gruppen aufgliederten.

Gruppe A setzte sich aus 23 Probanden zusammen, davon waren 15 Männer und 8 Frauen. Von ihnen litten 9 an einem Ulcus ventriculi bzw. duodeni, vier an Gastritis, sechs hatten eine Vagotomie hinter sich, und vier hatten sonstige oder unbekannte Grundleiden.

Gruppe B bestand aus 12 Patienten und ebensoviel Patientinnen. Von ihnen hatten sieben ein Ulcus ventrikuli bzw. duodeni, fünf kamen nach Vagotomie bzw. Magenresektion, je einer mit Gastritis, Ösophagitis, Z.n. Nierentransplantation, Zollinger-Ellison-Syndrom und Salmonellenausscheidung und fünf mit uncharakteristischen Beschwerden oder unbekannter Grunderkrankung.

Die Vergleichsgruppe C umfaßte 12 männliche und 8 weibliche Patienten. Vier von ihnen waren vagotomiert, vier hatten eine Anämie, vier weitere allgemeine Magenbeschwerden, bei zweien bestand Verdacht auf ein Ulcus, bei dreien war es bereits gesichert.

B. Material

Über eine Magensonde (AK 10 Kaslow, Ch 16, Länge 1,20 m) wurde durch fraktioniertes Absaugen im 15-Minuten-Abstand Magensaft gewonnen. Die Stimulation der Magensäuresekretion wurde mit Pentagastrin s.c. (Gastrodiagnost^{R}) in einer Dosis von 6 µg/kg Kg vorgenommen, die Säurekonzentration quantitativ durch Titration mit 0,1 n NaOH ermittelt. Über die liegende Magensonde wurde die Testsubstanz,

nämlich 0,1 g Tyrosin mit 5 g Fe-Mg-Silikat in Wasser suspendiert, verabreicht.

C. Methoden

Der Pentagastrintest wurde nach der Modifikation von Gassmann am liegenden Patienten durchgeführt.

Gruppe A bekam das Antacidum-Tyrosingemisch 30 Minuten vor Beginn der ersten Fraktion, d.h. eine Stunde vor Stimulation. Der Gruppe B wurde das Gemisch gleichzeitig mit der Stimulation gegeben. Der Gruppe C wurde lediglich Pentagastrin nach Absaugen der Fraktionen I und II injiziert.

V. ERGEBNISSE

A. Ergebnisse der Gruppenuntersuchung

Wie oben ausgeführt (Methoden), erhielt die Gruppe A das Antacidum-Tyrosin-Gemisch eine halbe Stunde vor dem Absaugen der ersten Fraktion bzw. eine Stunde vor Pentagastrinstimulation verabfolgt. Das durchschnittliche Volumen pro 15 Minuten betrug 42,0 ml, mit dem niedrigsten Ergebnis von 21,887 ml in II, dem höchsten von 58,457 in 2. Der besonders niedrige Ausgangswert von 2,523 in Fraktion I der FS steigt noch vor Stimulation auf 5,272 an, um nach dieser in einen stetigen Anstieg bis Fraktion 4 (49,023 mval/l) überzugehen. Der Abstieg von diesem Gipfelpunkt bis zu Fraktion 6 (42,095 mval/l) erfolgt relativ langsam.

Betrachtet man den Kurvenverlauf von freier und gesamter Säure, so fällt der gleichsinnige Verlauf mit entsprechenden Tief- und Gipfelpunkten auf. Die basale Säureproduktion betrug bei dieser Gruppe 0,838, die Gipfelproduktion 14,024 mvalH^+/h.

In der zweiten Gruppe B wurde das Fe-Mg-Silikat genau gleichzeitig mit der Pentagastrinstimulation gegeben. Die durchschnittlich gewonnene Viertelstundenportion betrug 46,6 ml, wobei die kleinste Fraktion sich mit 26,4 ml in II, die größte mit 61,4 ml in 2 zeigte.

Bezüglich der Konzentration der freien Säure fiel auf, daß die durchschnittlichen Werte von Fraktion I (10,042 mval/l) bis II anstiegen, bei 1 einen geringen Rückgang (11,717 mval/l) zeigten, um dann bis Fraktion 4 kontinuierlich anzusteigen. Bis Fraktion 6 war dann wieder ein geringer Rückgang zu verzeichnen. Fast analog hierzu verlief die Entwicklung der Gesamtsäurekonzentration. Auch hier lag der Tiefpunkt mit 26,739 mval/l bei Fraktion I, wieder Anstieg bis II mit Rückgang bei 1, um definitiv bis Fraktion 5

anzusteigen (63,522 mval/l). Die Gesamtsäure bei 6 lag wieder tiefer (55,196 mval/l).

Der BAO-Wert betrug 2,525 mvalH^+/h, PAO 13,161 mvalH^+/h. Entsprechend den Vorbedingungen zeigt Gruppe A (vorzeitige Gabe des Gemisches) besonders niedrige Werte im Nüchternsekret, die sich jedoch nach Stimulation voll erholen und sogar die Befunde von B übertreffen.

B. Ergebnisse der Einzeluntersuchung

Ein Patient der Gruppe A hatte eine Vagotomie hinter sich. Die rein volumenbezogene Sekretion an Magensaft unterschied sich nicht wesentlich von der anderer Patienten, sie betrug durchschnittlich vor Stimulation 32,5 ml/15', nach Stimulation 75 ml/15'. Freie Säure war in den Fraktionen I und II (vor Pentagastrin) nicht anzutreffen, stieg dann aber bis 92 mval/l in den Fraktionen 4 und 5, um dann in 6 auf 86 mval/l abzusinken. Die Gesamtsäure war vor Stimulation bei 14,5 mval/l in I, stieg nach Pentagastrin bis 115 mval/l in 4, fiel dann bis 108 mval/l in 6 ab. BAO betrug 0, PAO 29,308 mval/h.
Besonders am letzten Beispiel wird deutlich, daß die Konzentration freier Säure in den Fraktionen I und II nicht vorhanden oder niedrig ist (siehe auch Durchschnittswerte). Dies ist insofern interessant, als in dieser Gruppe vor dem ersten Absaugen das Antacidum-Tyrosin-Gemisch schon 30 Minuten Gelegenheit hatte, auf die Magenschleimhat einzuwirken. Man kann hier einen kurzzeitigen Effekt des Antacidum annehmen, der sein Maximum in den beiden ersten Fraktionen nach Eingabe entfaltet, und einen Langzeiteffekt des Tyrosin, der im Vergleich mit der Kontrollgruppe C erst recht deutlich wird.

Eine 80jährige Patientin der Gruppe B litt an histologisch gesicherter chronisch atrophischer Gastritis. Diese Aus-

gangssituation führte zu einer minimalen Volumenleistung, die in Fraktion II 1,0, in Fraktion 1 sogar nur 0,5 ml/ 15' erreichte. In Fraktion 2 konnten jedoch 39 ml/15' gemessen werden. Freie Säure war in den Fraktionen I, II sowie 1 bis 3 nicht nachweisbar, erreichte dann jedoch fast durchschnittliche Werte. Als ebenfalls fast durchschnittlich konnten die Werte für die Gesamtsäure gefunden werden. Die BAO lag bei 0, PAO bei 1,176 mval/h.

Eine ähnliche Situation fiel bei drei weiteren Probanden auf, die einer Vagotomie unterzogen worden waren.

C. Vergleich der Gruppendurchschnittswerte mit den Gruppendurchschnittswerten früherer Arbeiten

Dahlin (9) untersuchte den säurekonzentrationsmindernden Effekt von Mg-Al-Silikat mit Zusatz von Tyrosin. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Substanz unterscheidet sich also nur durch den Austausch des Al-Ions durch Eisen. Vergleicht man die Volumensekretionswerte der Gruppe A beider Arbeiten, ergeben sich in etwa übereinstimmende Größen, wobei die eigenen Werte geringfügig höher sind. Deutlich erhöht gegenüber der Dahlinschen Arbeit sind hingegen die Säuresekretionswerte, übereinstimmend findet man die Maxima in Fraktion 4. Sowohl der BAO- als auch der PAO-Wert liegen deutlich über Dahlins Ergebnissen.

Bei der Gegenüberstellung der Gruppe B beider Arbeiten sieht man bezüglich der Volumensekretion einen identischen Ausgangspunkt, dann jedoch ein divergierendes Verhalten. Während in Fraktion II das selbst gemessene Volumen deutlich unter dem Dahlins liegt, sind die eigenen Werte im weiteren Verlauf deutlich höher. Auch in Hinblick auf freie und Gesamtsäure liegen die Konzentrationswerte nach Fe-Mg-Silikat merklich über denen Dahlins nach Al-Mg-Silikat. Es fällt jedoch auf, daß die Werte von FS und GS in

der vorliegenden Arbeit gegen Ende der Beobachtungsdauer (Fraktionen 5 und 6) eindeutig abfallen, während Dahlins Ergebnisse eher eine leicht ansteigende Tendenz haben. Der basale Säureausstoß liegt bei der eigenen Arbeit um 0,325 mval/h höher, die Gipfelsekretion sogar um 9,281.

Einen weiteren Vergleich kann man mit der Arbeit von Zepf (53) durchführen, der unter sonst gleichen Versuchsbedingungen Al-Mg-Silikat mit Tyrosin und Tryptophan verwendete. Die Volumensekretion liegt bei ihm merklich über der der eigenen Arbeit, umgekehrt verhält es sich bei der freien Säure, bei der Gesamtsäure sieht man zunächst ein Überwiegen der eigenen Werte, die jedoch ab Fraktion 4 zurückfallen.

In Gruppe A überwiegen die Werte der eigenen Arbeit sowohl bezüglich freier als auch gesamter Säure, entsprechend ist die Basalsekretion um 0,598, die Gipfelsekretion um 5,654 höher. Die höchsten Säurewerte wurden übereinstimmend in Fraktion 4 gemessen.

Aus dieser Gegenüberstellung läßt sich schließen, daß der Ersatz des Aluminiumions durch Eisen zu einer geringeren Bremsung der pentagastrinstimulierten Säuresekretion führt. Die Werte sowohl der freien wie der gesamten Säure liegen deutlich über denen Dahlins, ebenso die Volumensekretionswerte. Dies ist zu beobachten, wenn Pentagastrin und das Antacidumgemisch gleichzeitig verabreicht werden (B).

Gibt man zuerst das Gemisch und dann Pentagastrin (Gruppe A), sieht man bezüglich des Volumens vor Stimulation ein etwa gleichsinniges Verhalten. Die freie und Gesamtsäure übertrifft vor und auch nach Stimulation zunächst Dahlins Werte, wobei sich bei Fraktion 4 in der freien Säure und Fraktion 2 der Gesamtsäure die Kurven schneiden. Die freie Säure verläuft von hier ab etwa gleichsinnig, die Gesamtsäure bei Dahlin deutlich höher.

Die zunächst geringere Bremsung der Säuresekretion durch Fe-Mg-Silikat wird ausgeglichen durch einen gewissen Verzö-

gerungseffekt, nach dessen Ablauf eine verstärkte Bremsung der Säuresekretion eintritt. Dies wird besonders deutlich, wenn das Antacidumgemisch in Gruppe A 30 Minuten vor der Stimulation auf die Magenschleimhaut einwirken konnte. Vergleicht man die eigenen Werte mit denen von Zepf (53), erkennt man in Gruppe B seiner Aufstellung eine zunächst stärker ausgeprägte Säurebremsung nach Stimulation, die ab Fraktion 4 bzw. 5 vom "Retard"-Effekt des Fe-Mg-Silikats der eigenen Untersuchung übertroffen wird.

Ausgesprochen deutlich überlegen ist die Behinderung der stimulierten Säuresekretion bei Zepf, wenn das von ihm verwendete Antacidum-Tyrosin-Tryptophangemisch in Gruppe A 30 Minuten einwirken konnte. Dies kann gewertet werden als zumindest teilweise gleichartige Verwertbarkeit der aromatischen Aminosäuren, wobei der rein quantitative Aspekt, nämlich das Einbringen einer doppelten Menge puffernd wirkender Aminosäuren gegenüber der eigenen Arbeit, wegen der winzigen absoluten Menge der Substanz vernachlässigt werden darf. Dies beweist der kaum divergierende Kurvenverlauf der Säurekonzentrationen vor Stimulation beider A-Gruppen.

Unter Berücksichtigung der in der Einleitung erwähnten Beobachtung, daß Aluminiumionen die Magenproteasen und damit die Freisetzung funktionssteuernder Spaltprodukte hemmen, lassen die Ergebnisse den Schluß zu, daß der Ersatz des Aluminiums durch Eisen die Hydrolyse des im Magen immer vorhandenen Eiweißes weniger beeinträchtigt. Allerdings kommt dieser Effekt unter der Vorstellung, daß die Resorption von Tyrosin nicht nur die Sekretion, sondern auch die weitere Resorption zunächst behindert, erst in einer zweiten Phase zum Zuge.

D. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die beiden stimulierten Gruppen zeigen hinsichtlich der Volumensekretion keine wesentlichen Unterschiede, die Gruppe B liegt insgesamt nur etwas höher. Die Vergleichsgruppe C weist vor allem in den ersten drei Fraktionen niedrigere Werte auf, liegt jedoch dann in der freien, besonders aber in der Gesamtsäure auffallend über beiden mit Antacida und Stimulation versehenen Gruppen.

Gruppe B entspricht in den beiden ersten Fraktionen der freien und Gesamtsäure in etwa Gruppe C, während A wesentlich darunter liegt.

Resultate

Mittelwerte der Gruppe A

	I	II	1	2	3	4	5	6
ml	47,2	21,9	41,2	58,4	54,3	42,7	41,3	29,8
FS in mval/l	2,5	5,3	15,4	34,9	44,5	49,0	46,1	42,1
GS in mval/l	14,2	18,4	33,3	55,7	65,3	71,4	68,3	65,9

BAO 0,838 mvalH^+/h PAO 14,024 mvalH^+/h

Mittelwerte der Gruppe B

	I	II	1	2	3	4	5	6
ml	44,8	26,4	46,2	61,4	61,1	53,4	38,5	41,0
FS in mval/l	10,0	13,3	11,7	26,7	38,2	40,7	40,2	32,9
GS in mval/l	26,7	32,0	29,9	44,5	58,1	62,4	63,5	55,2

BAO 2,525 mvalH^+/h PAO 13,161 mvalH^+/h

Mittelwerte der Gruppe C

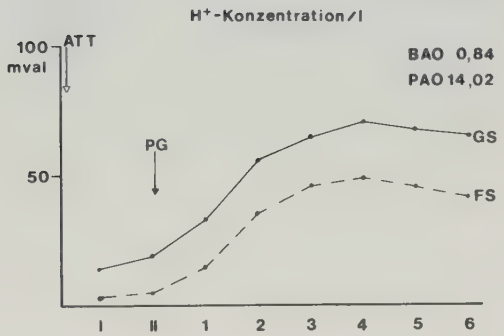
	I	II	1	2	3	4
ml	23,9	19,4	29,3	59,6	59,1	52,3
FS in mval/l	10,3	17,7	28,3	57,1	81,7	79,2
GS in mval/l	24,7	35,9	65,5	79,2	100,4	94,1

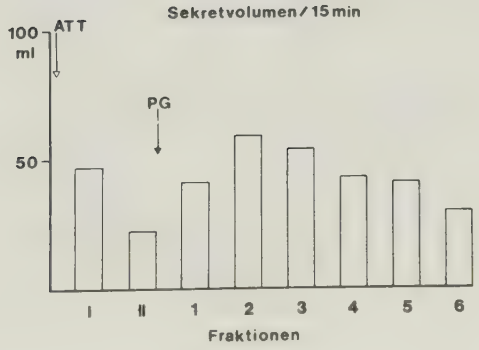
BAO 1,33 mvalH^+/h PAO 22,71 mvalH^+/h

Si-Fe-Mg-Tyrosin-Gabe

(30 min)

n-23

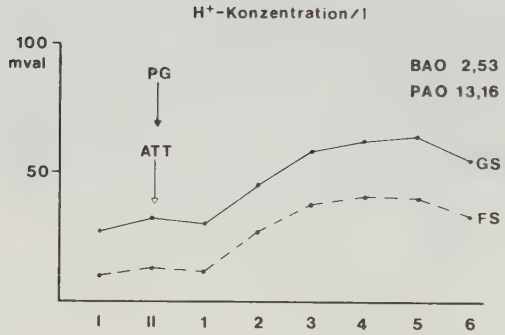


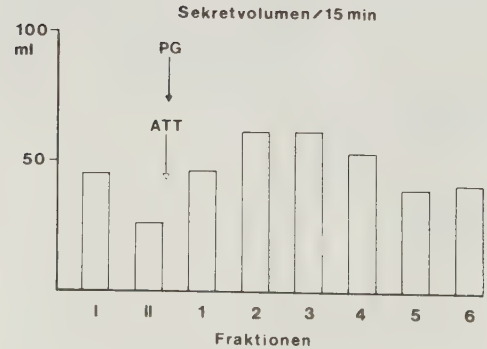


Si-Fe-Mg-Tyrosin-Gabe

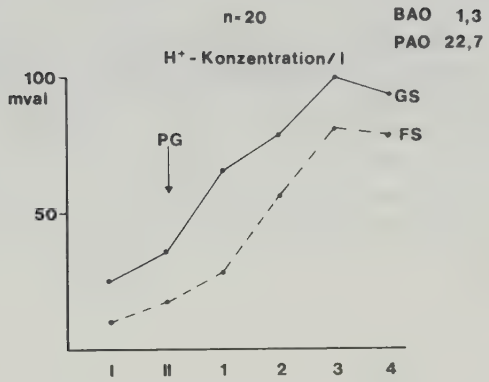
(12 min)

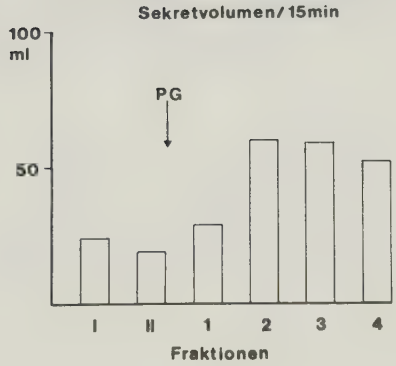
n - 24





Vergleichsgruppe





VI. DISKUSSION

A. Diskussion des Untersuchungsverfahrens

Zum Zweck des Vergleichs wurde die selbe Versuchsanordnung und -durchführung gewählt wie bei Dahlin, entsprechend gelten identische Einschränkungen und Überlegungen.

Zu bemerken ist jedoch, daß das Absaugen des Magensekretes über eine Sonde wahrscheinlich kein absolut echtes Bild der Sekretionsverhältnisse liefert. Die seelische Anspannung vor der Untersuchung, vor allem aber das Einführen der Sonde mit dem dabei häufig auftretenden Würgereiz führt zu einer schwer quantifizierbaren Änderung der vegetativen Reaktionslage, in der vagale Reize vorherrschen. Diese Verhältnisse gehen jedoch nicht als verfälschend in die Untersuchung ein, da sie auf alle Gruppen zutreffen und daher die Vergleichbarkeit ermöglichen.

B. Diskussion der Ergebnisse

Vor Wertung der Ergebnisse ist festzustellen (45), daß das verabreichte Antacidum nicht über die ganze Versuchsdauer einwirken konnte, da es in einer relativ frühen Phase abgesaugt wurde. Die beobachteten Phänomene sind also nicht als direkte Antacidafolge zu interpretieren. Im Vergleich beider Gruppen A und B sieht man, daß ein längeres Verbleiben des Antacidum-Tyrosingemisches im Magen zu keiner stärkeren Beeinträchtigung der pentagastrinstimulierten Säuresekretion führt, eher sogar die Wirkung abschwächt. Beide Gruppen werden in der Säuresekretion deutlich von der Kontrollgruppe C übertroffen, nicht jedoch bezüglich des Volumens. Die Volumensekretion der Gruppe B, die Pentagastrin und Antacidum-Tyrosin gleichzeitig erhielt, war geringfügig über jener der Gruppe A.

Die Hemmung der Säuresekretion kann also nicht durch die Wirkung des Antacidum erklärt werden, da nach Absaugen Werte entsprechend der Gruppe C erzielt werden müßten. Es handelt sich um eine Folge der Resorption der Aminosäure Tyrosin, wobei durch Zugabe des Fe-Ions eine zunächst geringere, dann aber stärkere Hemmung resultiert. Die Beobachtung, daß ein längeres Einwirken der Substanz zu keiner stärkeren Hemmung der Sekretion führt, kann durch die Annahme erklärt werden, daß ein Teil der Tyrosin(Noradrenalin-)wirkung sofort erzielt wird. Entsprechend dem Befund einer Sekretionshemmung durch Tyrosinmetaboliten ist auch eine über die Anfangsphase hinausgehende Resorptionshemmung denkbar, da beide Vorgänge Funktionen der Magenschleimhautdurchblutung sind. Ein Rebound-Effekt trat während des Beobachtungszeitraumes nicht auf.

Mit zunehmender Ansäuerung des Mageninhaltes wird die Resorption von Aminosäuren erschwert, da nur amphotere, elektrisch neutrale Aminosäuren von der Magenschleimhaut aufgenommen werden und Aminosäuren im sauren Bereich in der positiven Ladungsform vorliegen (33).

C. Bedeutung für die praktische Anwendung des Ergebnisses

Die Ergebnisse bestätigen den schon von Dahlin erhobenen Befund, daß durch Gabe der Aminosäure Tyrosin eine über die Antacidumwirkung hinausgehende Säurehemmung möglich ist. Die Verabreichung von Fe-Mg-Silikat statt Al-Mg-Silikat ergibt nach einer anfänglich geringeren eine in der Spätphase deutlichere Hemmung, die bei einer Verlängerung der Versuchsdauer sich noch ausgeprägter darstellen dürfte. Dies zeigt, daß bei Vermeidung der proteolysehemmenden Aluminiumionen Tyrosinmetaboliten auch nach der geforderten säurebedingten Resorptionshemmung zur Verfügung stehen und wirken können.

Die Ergebnisse sind unabhängig von der Einwirkdauer des Antacidum-Tyrosin-Gemisches, die Resorption von Tyrosin scheint in einer relativ kurzen Zeitspanne zu geschehen.

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

Durch fraktionierte Magensaftanalyse bei 67 Patienten in drei Gruppen konnte gezeigt werden, daß eine intragastrale Gabe von Fe-Mg-Silikat mit Tyrosin die pentagastrinstimulierte Magensekretion stärker hemmt, als dies durch das Antacidum allein erklärt werden kann. Die säurehemmende Wirkung war stärker, wenn das Gemisch nur kurzfristig einwirken konnte. Gegenüber der Verwendung von Al-Mg-Silikat war eine zunächst deutlich geringere Säurebremsung zu verzeichnen. Dem Fe-Mg-Silikat kann eine die Säurehemmung in der späten Phase verstärkende Wirkung zugeschrieben werden, während es zu Beginn zur Neutralisation weniger beiträgt.

Die Ergebnisse werden mit früheren Arbeiten verglichen, die unter sonst gleichen Bedingungen Al-Mg-Silikat mit Tyrosin bzw. Al-Mg-Silikat mit Tyrosin und Tryptophan verwendeten.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Ahlquist, R.P.
   A study of the adrenotropic receptors.
   Am. J. Physiol. 153, 586-600 (1948)

2. Beazell, J.M.
   A reexamination of the role of the stomach in the digestion of carbohydrate and protein.
   Am. J. Physiol. 132, 42 (1941)

3. Bergmann, M., J.S. Fruton
   The specificity of proteinases.
   Advanc. Enzymol. 1, 63 (1941)

4. Brummer, P., I. Ruikka
   Acidity of the gastric contents after meals as compared to results of gastric analysis.
   Ann. Med. intern. Fenn 39, 81 (1950)

5. Buchs, S.
   Die Biologie des Magenkathepsins.
   Karger: Basel, New York 1947

6. Caldwell, J.H., C.T. Cline, A.W. Fox, S. Cataland
   Chronische Antazidaeinnahme ohne Auswirkung auf die Säuresekretion.
   Deutsches Ärzteblatt 74, 2392 (1977)

7. Caldwell, J.H., C.T. Cline, A.W. Fox, S. Cataland
   Effect of chronic antacid ingestion on serum gastrin and gastric secretion.
   Am. J. of Dig. Dis. 21, 863 (1976)

8. Christiansen, J.
   Discussion paper on interaction of calcium and Magnesium on gastric acid secretion in man.
   In: Stimulus secretion coupling in the gastro-intestinal tract. Ed. Case, R.M., Goebell, H.
   Baltimore Univ. Park Press 1976

9. Dahlin, C.G.
   Die Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion des Magens durch Vorausgabe von Antazidum-Tyrosin.
   Inaug. Diss. Med. Fakult. Univ. Würzburg (1977)

10. Domanig, E., P. Hahnloser, W.G. Schenk
    Zur Hämodynamik der Magensekretion unter dem Einfluß von Histamin.
    Wien. klin. Wschr. 77, 636 (1965)

11. Englert, E., J.W. Feston, D.Y. Graham, W. Funkelstein, M. Kruss, R.J. Priest, J.B. Raskin, J.B. Rhodes, A.J. Rogers, J. Wenger, L. Wilcox, R.J. Crossley
Der Vergleich von Cimetidin, Antacida und stationärer Behandlung bei der Therapie gutartiger Magenulcera.
Akt. Gastrologie 1. Suppl. 51, 1978

12. Folkos, W., J. Frost, B. Uvnäs
Action of Adrenaline, Nor-Adrenaline and some other Sympathomimetic Drugs on the Muscular, Cutaneous and Splanchnic Vessels of the Cat.
Acta physiol. scand. 15, 412 (1948)

13. Fordtran, J.S.
Reduction of acidity by diet, antacids and anti-cholinergic agents.
In: Sleisinger, M.H., Fordtran, J.S.: Gastrointestinal disease.
Saunders: Philadelphia 1973, p. 718

14. Fordtran, J.S., J.A.H. Collyns
Antacid pharmacology in duodenal ulcer.
New Engl. J. Med. 274, 921-927 (1966)

15. Fordtran, J.S., S.G. Morawsky, C.T. Richardson
In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids.
New Engl. J. Med. 288, 923-928 (1973)

16. Fordtran, J.S., J.H. Walsh
Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after earing. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer.
J. clin. Invest. 52, 645-657 (1973)

17. Griffith, G.H., G.M. Owen, S. Kirkman, R. Shields
Measurement of rate of gastric emptying using chromium 51.
Med. Lancet 1966 I, 1244

18. Hava, M., A. Hurwitz
The relaxing effect of aluminium and Lanthanum on rat and human gastric smooth muscle in vitro.
Europ. J. Pharmacol. 22, 156 (1973)

19. Henning, N.
In: Lehrbuch der Verdauungskrankheiten.
Thieme: Stuttgart 1949

20. Hollander, D., J. Harlan
Antacids vs placebos in peptic ulcer therapy.
J. Am. med. Ass. 226, 1181-1185 (1973)

21. Holtermüller, K.H., E. Bohlen, M. Castro, H.J. Weis
Überlegungen zur Therapie mit Antacida.
Med. Klin. 72, 1229 (1977)

22. Holtermüller, K.H., K. Sinterhauf, K.H. Büchler
Die Wirkung von oralem Calcium und Magnesium auf die Magensäuresekretion und Gastrinfreisetzung bei Patienten mit Ulcus duodeni.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1237-1239 (1975)

23. Holtermüller, K.H., R.S. Goldsmith, G.W. Sizemore, V.L.W. Go
Dissociation of gastric acid and serum gastrin responses to intraluminal calcium in man: influence of calcitonin and parathyroid hormone.
Med. Gastroenterology 67, 1101-1106 (1974)

24. Hunt, J.N.
Gastric emptying and secretion in man.
Physiol. Rev. 39, 491 (1959)

25. Ippoliti, A.F., R.A.L. Sturdevant, J.I. Isenburg, M. Binder, R. Camacho, R. Cano, C. Cooney, M.M. Kline, R.L. Koretz, J.H. Meyer, I.M. Pamloff, A.D. Schwabe, E.A. Strom, J.E. Valenzuela, R.H. Wintroub
Cimetidin versus intensiver Antacida-Therapie beim Duodenalulcus.
Akt. Gastrologie 1. Suppl., 43 (1978)

26. Konturek, S.J., J. Biernat, J. Oleksy, J.F. Rehfeld, F. Stadil
Effect of Atropine on Gastrin and Gastric Acid Response to Peptone Meal.
Med. J. Clin. Invest. 54, 593-597 (1974)

27. Konturek, S.J., J. Tasler, M. Lieszkowski, M. Dobrzanska, E. Wünsch
Stimulation of gastrin release and gastric secretion by amino acids bathing pyloric gland area.
Am. J. Physiol. 233, E 170-174 (1977)

28. Kutter, D., R. Krombach-Meyer
Zweck der Pepsin- und Salzsäuresekretion im Magen.
Therapie der Gegenwart 118, 334-342 (1979)

29. Levant, J.A., J.H. Walsh, J.I. Isenberg
Stimulation of gastric secretion and gastrin release by single oral doses of calcium carbonate in man.
New Engl. J. Med. 289, 555-558 (1973)

30. Liedberg, G., K.C. Nielsen, C. Owman, N.-O. Sjöberg
Adrenergic Contribution to the abdominal Vagus Nerves in the cat.
Scand. J. Gastroent. 8, 177-180 (1973)

31. Maiwald, L.
Gastrale Maldigestion.
Zeitschr. f. Gastroenterologie 13, 166-170 (1975)

32. Maiwald, L., W. Ries, F. Turner
Beziehungen zwischen Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion.
Verh. dtsch. Ges. f. Innere Med. 81, 1241-1244 (1975)

33. Maiwald, L.
Funktionelle Bedeutung der gastralen Proteolyse.
Med. Klin. 74, 1569-1574 (1979)

34. McLeish, K., J. Lannois
Stone age cave-men of Mindanao.
National Geographic Magazine 142, 219 (1972)

35. Morrissey, J.F., F.R. Barreras
Drug Therapy - Antacid therapy.
New Engl. Med. 290, 550-554 (1974)

36. Myhill, J., D.W. Piper
Antacid therapy of peptic ulcer.
A mathematical definition of an adequate dose.
Gut 5, 581-584 (1964)

37. Ottenjann, R., P. Deyhle, K.H. Schaller, O. Stadelmann
Über den Einfluß akuter Hypermagnesiämie auf die durch Hypercalciämie stimulierte Magensekretion.
Klin. Wschr. 47, 1204-1206 (1969)

38. Paul, F., P. Deyhle, R. Ottenjann
Über den Effekt von oralem Ca und Mg auf die HCl-Sekretion des Magens.
Münch. med. Wschr. 113, 422-425 (1971)

39. Peterson, W.L.
Effect of an antacid regimen on the healing and pain of duodenal ulcer (abstract).
Gastroenterology 72, 1112 (1977)

40. Piper, D.W.
Antacid and anticholinergic drug therapy.
Clin. Gastroenterology 2, 361 (1973)

41. Rösch, W.
Antacida.
In: Ulcus-Therapie, Hrsg.: Blum, A.L., Siewert, J.R.
Springer-Verlag 1978

42. Schäfer, P.K., R. Gugler
Therapie des peptischen ulcus mit Antacida.
Akt. Gastrologie 5, 289-302 (1976)

43. Seijffers, M.J., L.L. Miller, H.L. Segal
Partial characterization of human pepsin I, pepsin IIA, pepsin IIB and pepsin III.
Biochemistry 3, 1203 (1964)

44. Stadil, F., J. Malmstrøm, J.F. Rehfeld, M. Miyata
Effect of Atropine on Hypoglycemic Release of Gastrin in Man.
Acta Physiol. Scand. 92, 391-398 (1974)

45. Strunz, U.T., J.H. Walsh, M.I. Grossman
Stimulation of gastrin release and gastric acid secretion by various amino acids (abstract).
Clin. Res. 25, 113 A (1977)

46. Taylor, W.H.
Biochemistry of pepsins.
In: Handbook of Physiology
Washington 1967, 2579

47. Vats, T.S., A. Hurwitz, R.G. Robinson, W. Herrin
Effects of antacids on gastric emptying in children.
Ped. Res. 7, 112 (1973)

48. Wade, A.J.
Pepsin exposes stimulant aminoacids.
Lancet 17, 859 (1976)

49. Waisbren, B.A., J.S. Hueckel
Reduced absorption of aureomycin caused by aluminum hydroxide gel.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73, 73 (1950)

50. Wanke, M.
Der Einbau der Blutgefäße in die Wand des menschlichen Magens.
Z. Zellforsch. 50, 78 (1959)

51. Weingart, J., W. Haase, R. Ottenjann
Wirkungsdauer eines Kalzium-haltigen und Kalzium-freien Antazidum.
Fortschritte d. Medizin 95, 2681 (1977)

52. Wright, L.F., B.I. Hirschowitz
Gastric acid secretion.
Am. J. of Digestive Diseases 21, 409-415 (1976)

L e b e n s l a u f

Am 11. Oktober 1950 wurde ich als Sohn des Oberregierungsrates Gerhart Nebinger und seiner Frau Gunda Nebinger, geb. von Loewis of Menar, in Neuburg an der Donau geboren.

Von 1957 bis 1962 besuchte ich die Ottheinrichschule in Neuburg, von 1962 bis 1971 das Descartes-Gymnasium in Neuburg, das ich mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im November 1971 begann ich das vorklinische Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, um zum Wintersemester 1972/73 an die Julius-Maximilians-Universität Würzburg zu wechseln. Am 23. Mai 1979 legte ich den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Würzburg mit Erfolg ab.

Seit dem 1. Juni 1979 arbeite ich als Assistenzarzt an der Klinik Taubertal der BfA in Bad Mergentheim.

Am 13. Juli 1979 heiratete ich die Medizinstudentin Dagmar Kastrup.

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80